



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI MILANO

Scuola di Dottorato in METODOLOGIA CLINICA

Ciclo 25

**GIUDIZIO CLINICO E SCALE PER LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DEI
PAZIENTI CHE SI PRESENTANO IN PRONTO SOCCORSO PER SINCOPE:
UNA META-ANALISI DI DATI INDIVIDUALI DI SINGOLI PAZIENTI**

Tesi di Dottorato di:

Dott.ssa Anna Maria Carla RUSCONI

Matr. n. R08743

Tutor: Chiar.mo Prof. Marco CICARDI

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Marco CATTANEO

Anno Accademico 2012

SOMMARIO

Riassunto	2
Introduzione	4
Obiettivo	6
Metodi.....	7
<i>Strategia di ricerca</i>	7
<i>Criteri di inclusione</i>	7
<i>Definizioni</i>	7
<i>Valutazione della qualità</i>	10
<i>Analisi statistica</i>	10
Risultati	12
<i>Descrizione degli studi</i>	12
<i>Attribuzione della qualità</i>	12
<i>Outcomes in PS</i>	12
<i>Outcomes a 10 giorni</i>	13
<i>Outcomes a 30 giorni</i>	14
<i>Analisi di sensibilità</i>	14
<i>Resa prognostica</i>	15
Discussione	16
Limitazioni dello studio	22
Conclusione	25
Figure	26
Tabelle.....	32
Bibliografia	34
Appendice	37

Riassunto

Introduzione: esistono numerosi score clinici per la sincope in pronto soccorso (PS) che possono essere utilizzati per la stratificazione del rischio e che potrebbero quindi aiutare il clinico nel suo processo decisionale. Tuttavia nella pratica clinica tali scale vengono utilizzate poco, forse per la loro scarsa accuratezza diagnostica.

Obiettivo: scopo di questo studio è stato quello di validare esternamente le scale di rischio e confrontarle con il giudizio clinico, utilizzando una meta-analisi di dati individuali di singoli pazienti.

Metodi: è stata effettuata una ricerca su PubMed ed Embase per individuare tutti gli studi prospettici che arruolassero soggetti consecutivi che si presentavano in PS con sincope o pre-sincope, che riportassero i successivi eventi avversi, e sulla cui popolazione fosse possibile applicare almeno una scala di rischio oltre al giudizio clinico. Tutte le scale di rischio considerate ed il giudizio clinico sono stati applicati singolarmente a tutti i pazienti in ciascuno studio. Sono state costruite delle tabelle due per due per ciascuna scala di rischio, considerando gli eventi avversi e la morte separatamente per ogni studio, durante la permanenza in PS, a 10 e 30 giorni dopo l'episodio sincopale. Sono state calcolate le stime puntuali combinate di sensibilità (Se), specificità (Sp), rapporto di verosimiglianza (LRs) e odds ratios diagnostici (DORs), con i rispettivi intervalli di confidenza (CI) al 95%. Inoltre come stima della resa prognostica delle diverse scale e del giudizio clinico, è stato calcolato il valore predittivo positivo (VPP).

Risultati: sono stati individuati tredici studi potenzialmente rilevanti (11 autori). Sei autori hanno accettato di partecipare allo studio e hanno condiviso i dati individuali di 3681 pazienti. Tre scale di rischio (San Francisco Syncope Rule (SFSR), Osservatorio Epidemiologico sulla sincope del Lazio (OESIL) risk score, Evaluation of Guidelines in SYNcope Study (EGSYS) risk score) sono risultate applicabili ai database disponibili, nessuna delle quali si è dimostrata più accurata del giudizio clinico nel predire gli eventi avversi o la morte durante la permanenza in PS, a 10 o 30

giorni dopo l'evento sincopale, né ha dimostrato di avere una resa predittiva migliore rispetto al giudizio clinico.

Conclusioni: le scale per la stratificazione del rischio sulla sincope non sono migliori o più efficaci del giudizio clinico nel predire gli eventi avversi a breve termine. Finché non vi saranno ulteriori evidenze, i medici del PS non devono applicare rigidamente le scale di rischio nella loro pratica clinica.

Introduzione

La sincope, definita come una transitoria perdita di coscienza associata all'incapacità a mantenere il tono posturale, è un sintomo molto comune, responsabile dell' 1-3% degli accessi in PS (1). Essa può costituire la presentazione finale comune di numerose condizioni cliniche, con un ampio spettro che comprende condizioni assolutamente benigne, fino ad arrivare a malattie pericolose per la vita.

Sebbene alcuni autori sottolineino il rischio di un ricovero non necessario (2), una percentuale di pazienti variabile dal 13 all'83% viene normalmente ricoverata (2-5), principalmente a causa dell'incertezza diagnostica e della preoccupazione per la causa sottostante, che potrebbe portare ad un aumento di mortalità o morbidità per il paziente. Per queste ragioni sono state sviluppate delle scale per la stratificazione del rischio dei pazienti che si presentano in PS per sincope, unità specializzate nel trattamento della sincope ed algoritmi diagnostici che forniscono degli approcci standardizzati ai clinici e a chi si occupa di sincope.

Esistono cinque principali scale di rischio: la San Francisco Syncope Rule (SFSR) (6); l'Osservatorio Epidemiologico sulla sincope del Lazio (OESIL) risk score (7), la Risk Stratification of Syncope in the Emergency Department (ROSE) rule (8); l' Evaluation of Guidelines in SYncope Study (EGSYS) risk score (9); la Boston syncope rule (10). Di queste scale, solo due hanno avuto una validazione esterna (11- 12).

A questo proposito, un recente documento della Canadian Cardiovascular Society conclude che, sebbene le scale di rischio per la sincope possano avere un valore prognostico, non esiste un'evidenza convincente che esse migliorino l'accuratezza diagnostica o che riducano i costi (2). Diverse ragioni sostengono questo punto di vista: innanzitutto non esistono studi che confrontino le diverse scale di rischio tra di loro, inoltre la maggior parte degli score clinici sono stati derivati e validati in un singolo centro; infine, alcune cause di mortalità e morbidità della sincope sono rare

(ad esempio la sindrome di Brugada e la sindrome del QT lungo). Questo implica che gli studi di derivazione delle scale di rischio, che sono di media dimensione, difficilmente arriveranno ad includere pazienti affetti da queste patologie. Per tale ragione le scale di rischio avranno una performance peggiore quando applicate a più ampie coorti di validazione.

A partire da queste considerazioni, abbiamo eseguito una meta-analisi di dati individuali di singoli pazienti, con l'intento di raccogliere dati originali provenienti dai diversi studi pubblicati che si occupano di prognosi dei pazienti con sincope. Una meta-analisi di dati individuali di singoli pazienti, permettendo una migliore ed uniforme definizione delle variabili rilevanti, potrebbe tradursi in risultati più omogenei, superando così i limiti principali delle precedenti meta-analisi.

Obiettivo

Obiettivo del presente studio è stata la validazione esterna delle scale di rischio ed il confronto degli score clinici con il giudizio clinico, utilizzando una meta-analisi di dati individuali di singoli pazienti.

Metodi

Strategia di ricerca

Esistendo già una revisione sistematica su questo argomento, abbiamo utilizzato la strategia di ricerca di Serrano et al. (11), aggiornata dal Novembre 2009 fino al 1 febbraio 2012 per reperire ogni altro studio rilevante. In breve, tale strategia utilizza i termini "syncope" e sinonimi, "emergency service" e sinonimi e "clinical prediction guides" combinati tra di loro (vedi Appendice). La ricerca è stata effettuata su PubMed ed Embase, senza restrizioni di lingua. La bibliografia di tutti gli studi individuati è stata poi passata in rassegna per identificare eventuali ulteriori articoli potenzialmente rilevanti non individuati dalla precedente ricerca elettronica. Due revisori hanno poi analizzato indipendentemente i titoli ed hanno selezionato gli studi per l'inclusione. In caso di disaccordo è stato consultato un terzo revisore.

Criteri di inclusione

Sono stati inclusi tutti gli studi prospettici che arruolassero soggetti consecutivi che si presentavano in PS per sincope o pre-sincope, finalizzati a predire successivi eventi avversi e nei quali potesse essere applicata almeno una delle scale di rischio considerate oltre al giudizio clinico.

A ciascun autore è stato chiesto di fornire i dati individuali dei singoli pazienti per valutare l'efficacia del giudizio clinico e quello delle cinque scale di rischio nella previsione degli eventi avversi. Sono stati esclusi gli studi i cui autori non hanno acconsentito a condividere i dati.

Definizioni

Sincope: transitoria perdita di coscienza associata all'incapacità di mantenere il tono posturale, seguita da una ripresa rapida e spontanea della coscienza (13).

Giudizio clinico: il processo decisionale applicato dal medico dell'urgenza che ha portato al ricovero ospedaliero o alla dimissione. I pazienti per cui il medico di PS ha deciso il ricovero ospedaliero, sono stati considerati ad alto rischio, mentre quelli dimessi sono stati considerati a basso rischio. I pazienti che hanno lasciato il PS contro il parere del medico sono stati considerati ad alto rischio.

Scale di rischio: sono state considerati cinque score

- L' OESIL risk score: in accordo con lo studio di derivazione (7) sono stati considerati fattori di rischio l'età maggiore di 65 aa, l'assenza di sintomi prodromici, le anomalie elettrocardiografiche, una storia di malattia cardiovascolare. Un paziente con due o più fattori è stato considerato ad alto rischio
- La SFSR: in accordo con lo studio di derivazione (6), questa scala identifica ad alto rischio un paziente che abbia almeno un elemento tra anomalie elettrocardiografiche, scompenso cardiaco, ematocrito inferiore al 30%, dispnea o pressione sistolica inferiore a 90 mmHg
- L' EGSYS risk score: lo score è calcolato attraverso l'attribuzione di coefficienti predefiniti ad anomalie elettrocardiografiche e/o una malattia cardiaca, palpitazioni prima della sincope, sincope durante sforzo o in posizione supina, assenza di prodromi autonomici e assenza di fattori predisponenti o precipitanti. Uno score maggiore o uguale a tre è stato considerato indicativo di un alto rischio (9)
- La scala ROSE: un paziente viene identificato ad alto rischio per la presenza di almeno un fattore tra peptide natriuretico atriale (BNP) $\geq 300\text{pg/ml}$, bradicardia ≤ 50 battiti per minuto, evidenza di sangue all'esplorazione rettale, emoglobina $\leq 90\text{ g/l}$, dolore toracico, presenza di onde Q all'elettrocardiogramma (ECG) (eccetto nella derivazione DIII), saturazione periferica di ossigeno in aria ambiente $\leq 94\%$ (8)

- La scala di Boston: sono considerati ad alto rischio i pazienti con almeno uno tra segni e sintomi di sindrome coronarica acuta, segni di malattia di conduzione, anamnesi cardiologica significativa, malattia valvolare cardiaca, anamnesi familiare di morte improvvisa, anomalia persistente dei parametri vitali in PS, deplezione di volume, eventi primitivi del sistema nervoso centrale (10)

Anomalie elettrocardiografiche: l'ECG è stato considerato anomalo in accordo con le definizioni riportate nel "Standardized reporting guidelines for ED Syncope risk-stratification research" (13).

Eventi avversi: in accordo con lo "Standardized reporting guidelines for ED Syncope risk-stratification research" (13), abbiamo considerato come eventi avversi la morte per ogni causa, la fibrillazione ventricolare, una tachicardia ventricolare di durata superiore a 30 secondi, una tachicardia ventricolare sintomatica inferiore ai 30 secondi, la malattia del nodo del seno con alternanza di bradicardia sinusale e tachicardia, una pausa sinusale maggiore di 3 secondi, il blocco atrio-ventricolare del tipo Mobitz II, il blocco atrio-ventricolare completo, il posizionamento di pace-maker o defibrillatore o un loro malfunzionamento con pause cardiache, la stenosi aortica con area valvolare $\leq 1\text{cm}$, la cardiomiopatia ipertrofica con ostruzione dinamica all'efflusso, l'infarto del miocardio, la rianimazione cardio-polmonare, l'embolia polmonare, la sindrome aortica acuta, l'emorragia interna o un'anemia con necessità di trasfusione di emoderivati, la sincope con trauma significativo (trauma che richieda ricovero, procedure o interventi chirurgici).

Valutazione della qualità

La qualità degli studi è stata valutata da due revisori seguendo una scala di valutazione predefinita a sei punti (14). Il sesto punto (Analisi statistica) non è stato considerato, poiché abbiamo usato i database originari la cui qualità è indipendente dall'analisi successivamente eseguita nei singoli studi. Gli studi con almeno due punti negativi sono stati classificati ad elevato rischio di bias.

Analisi statistica

Analisi per singoli studi originali

In ogni singolo studio originale è stata eseguita un'analisi descrittiva. Le variabili categoriche sono state riportate come frequenza (percentuale), e le variabili continue sono state riportate come mediana (range interquartile, IQR).

Dove è stato possibile, tutte le scale di rischio considerate e il giudizio clinico sono stati applicati a tutti i pazienti di ciascuno studio originale separatamente. Per ciascuna scala di rischio sono state costruite delle tabelle due per due, considerando gli eventi avversi e la morte a ciascun tempo stabilito (in PS, a 10 e a 30 giorni dall'evento sincope) per ciascun database separatamente. Sono stati calcolati sensibilità (Se), specificità (Sp), rapporto di verosimiglianza positivo e negativo (LR+ e LR-) ed odds ratio diagnostico (DOR), ciascuno con il proprio intervallo di confidenza (CI) al 95%. Inoltre come stima della resa prognostica è stato calcolato il valore predittivo positivo (VPP). Per l'implicazione clinica, è stato inoltre calcolato il rapporto 1/VPP. Questa misura rappresenta il numero di pazienti che è necessario ricoverare per individuare un evento avverso. Successivamente è stato operato un confronto diretto delle rese prognostiche tra le diverse coppie di scale di rischio in ciascun database. A questo scopo è stato calcolato un indice di rischio relativo come rapporto tra VPP delle coppie di scale a confronto.

Meta-analisi

E' stato utilizzato un modello bivariato ad effetti random (15) per ottenere le stime puntuali combinate dell'accuratezza predittiva di tutte le scale di rischio, considerando gli eventi avversi e la morte a ciascun intervallo di tempo stabilito. Questo modello assume che le stime di Se e Sp siano eterogenee tra gli studi e prende in considerazione la natura bivariata dei dati di accuratezza (Se e Sp sono tra loro correlate). Successivamente sono state derivate dal modello le stime puntuali combinate di Se, Sp, LR e DORs con i rispettivi intervalli di confidenza al 95%.

Il rischio relativo dei VPPs è stato infine meta-analizzato usando il metodo ad effetti random.

Sono state eseguite due analisi di sensibilità stabilite a priori, la prima escludendo gli eventi occorsi in PS, la seconda considerando tutti gli eventi occorsi in PS come positivi per la SFSR.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando Review Manager (RevMan, Versione 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011) e il software statistico SAS (versione 9.2).

Risultati

Descrizione degli studi

Mediante la ricerca sono stati individuati tredici studi potenzialmente rilevanti (Figura 1). Sono stati contattati gli autori corrispondenti di ciascun singolo studio. Sei autori hanno accettato di partecipare allo studio ed hanno condiviso i dati individuali dei singoli pazienti arruolati, per un totale di 3681 pazienti (6, 8, 10, 16-18).

Gli studi originali sono stati condotti in Europa (3 studi) e Stati Uniti d'America (3 studi). Il numero di pazienti incluso nei diversi studi varia da 293 a 1067 pazienti.

Le caratteristiche dei pazienti sono moderatamente eterogenee nei diversi studi. La mediana dell'età varia tra 57 e 70 anni. La percentuale di ricovero varia tra il 38% e il 69%; la percentuale di anomalie elettrocardiografiche varia tra il 12% e il 62%. L'incidenza di eventi avversi a 10 giorni varia tra il 5% e il 20% (vedi Tabella 1).

In base ai dati disponibili negli studi originali, è stato possibile applicare 3 diverse scale di rischio e il giudizio clinico. La scala di Boston e la scala Rose non erano applicabili in nessuno dei database analizzati. Per quanto riguarda gli outcomes, quattro studi originali riportavano i dati relativi agli eventi avversi in PS, sei studi i dati relativi agli eventi avversi e alla morte a 10 giorni e quattro studi i dati relativi agli eventi avversi e alla morte a 30 giorni (Tabella 1).

Attribuzione della qualità.

Tutti gli studi inclusi sono stati valutati a basso rischio di bias (Tabella 2).

Outcomes in PS

Durante la permanenza in PS sono stati validati tre scale di rischio ed il giudizio clinico.

La stima puntuale combinata di Se e Sp dell'OESIL (4 studi e 2923 pazienti) sono risultati rispettivamente 75% (95% CI, 55%-88%) e 54% (95% CI, 47%-61%). La SFSR (3 studi e 2055 pazienti) hanno mostrato una stima puntuale combinata di Se dell' 88% (95% CI, 76%-95%) e di Sp del 51% (95% CI, 34%-68%). Per l'EGSYS score, solo uno studio (684 pazienti) conteneva i dati per calcolare l'accuratezza dello score (Se 61%, 95% CI 47%-76%; Sp 60%, 95% CI 56%-63%). Infine, il giudizio clinico è risultato disponibile per 4 studi (2923 pazienti), e la meta-analisi ha mostrato una Se del 95% (95% CI 87%-98%) ed una Sp del 52% (95% CI 45%-59%) (Tabella 3). In nessuno degli studi originali è stata riportata alcuna morte durante la permanenza in PS.

Outcome a 10 giorni

Gli eventi avversi a 10 giorni sono l'endpoint più frequentemente considerato nei singoli studi. Lo score OESIL è stato validato in 5 studi (3388 pazienti), le stime puntuali combinate di Se e Sp calcolate sono rispettivamente 78% (95% CI, 69%-85%) e 56% (95% CI, 49%-63%). La SFSR è stata validata esternamente in 4 studi (2348 pazienti), e i risultati della meta-analisi sono 76% (95% CI, 64%-85%) per la sensibilità e 53% (95% CI, 35%-70%) per la specificità. Lo score EGSYS è stato validato utilizzando solo i dati di Quinn e al., la sensibilità e la specificità stimate sono risultate rispettivamente 63% (95% CI, 52%-74%) e 61% (95% CI, 57%-65%). Infine è stato possibile validare il giudizio clinico in tutti gli studi originali, per un totale di 3681 pazienti, ottenendo una Se di 95% (95% CI, 91%-97%) e una Sp di 55% (95% CI, 44%-65%) (Tabella 3).

In merito alla mortalità a 10 giorni, i valori di Se e Sp dei differenti score sono riportati in Figura 3. I dati disponibili, in base al modello statistico utilizzato, non hanno reso possibile ottenere una stima combinata puntuale. Le Se e le Sp calcolate sui singoli studi originali di validazione variano rispettivamente dal 71% al 100% e dal 32% al 62% per il giudizio clinico; dal 50% al 100% e dal 42% al 59% per la scala OESIL; dal 50% al 100% e dal 30% al 78% per la SFSR.

Outcomes a 30 giorni

Solo la scala OESIL, la SFSR ed il giudizio clinico erano applicabili per la validazione a 30 giorni. La Se e la Sp per lo score OESIL (3 studi, 2239 pazienti) sono 76% (95% CI, 66%-83%) e 55% (95% CI, 46%-64%). La SFSR è stata valutata in 4 studi (2348 pazienti), riportando una stima puntuale combinata della Se di 74% (95% CI, 56%-86%) e di 61% per la Sp (95% CI, 41%-78%). Infine, il giudizio clinico (4 studi, 2532 pazienti) ha mostrato una Se del 94% (95% CI, 88%-97%) ed una Sp del 50% (95% CI, 40%-61%) (Tabella 3).

Ancora una volta, i dati disponibili, in base al modello statistico utilizzato, non hanno reso possibile ottenere una stima combinata puntuale per l'outcome "mortalità a 30 giorni"; le Se e le Sp variano rispettivamente dall'80% al 100% e dal 32% al 62% per il giudizio clinico; dall'88% al 100% e dal 43% al 59% per la scala OESIL; dal 50% al 100% e dal 30% al 78% per la SFSR (Figura 3). La Figura 4 riporta in un grafico ROC i risultati della meta-analisi.

Analisi di sensibilità

Sono state fatte due differenti analisi di sensibilità. La prima è stata condotta escludendo gli eventi accaduti durante la permanenza in PS. Le stime puntuali combinate di Se e Sp sono simili. Per l'outcome "eventi avversi a 10 giorni", le stime puntuali combinate di Se e Sp sono rispettivamente 78% (95% CI, 69%-85%) e 56% (95% CI, 49%-63%) per la scala OESIL; 76% (95% CI, 64%-85%) e 53% (34%-70%) per la SFSR; 97% (95% CI, 90%-99%) e 54% (95% CI, 47%-61%) per il giudizio clinico.

Infine, per gli "eventi avversi a 30 giorni", le stime puntuali combinate di Se e Sp sono 79% (95% CI, 71%-86%) e 55% (95% CI, 46%-64%) per la scala OESIL; 76% (95% CI, 65%-84%) e 53% (35%-70%) per la SFSR; 93% (95% CI, 85%-97%) e 55% (95% CI, 45%-64%) per il giudizio clinico.

La seconda analisi di sensibilità è stata condotta considerando come positiva la SFSR anche nei pazienti con eventi avversi occorsi durante la permanenza in PS. Se e Sp della SFSR a 10 giorni sono risultate del 87% (95% CI, 80%-92%) e del 53% (95% CI, 34%-70%) rispettivamente. A 30 giorni sono risultate 86% (95% CI, 79%-90%) e 53% (95% CI, 35%-70%) rispettivamente.

Dal momento che abbiamo considerato come giudizio clinico la decisione di ricoverare il paziente, la Figura 5 mostra graficamente la relazione tra la capacità predittiva del giudizio clinico per gli eventi avversi a 10 giorni e la percentuale di ricovero dei differenti studi.

Resa prognostica

In accordo col giudizio clinico, il numero di pazienti da ricoverare necessario per individuare un evento avverso varia da 3 (studio di Ungar 2010, eventi avversi a 10 giorni) a 12 (studio di Reed 2010, eventi avversi a 10 giorni). Infine, considerando gli eventi avversi a 10 e 30 giorni, la resa prognostica delle scale di rischio non risulta migliore del giudizio clinico (Figura 6). In particolare, nessuna delle scale di rischio analizzate, in nessun database, è risultata migliore del giudizio clinico. Ciò significa che l'applicazione di nessuno score avrebbe permesso di ridurre i ricoveri inappropriati.

Discussione

Le evidenze in ambito diagnostico e prognostico sono più difficili da ottenere rispetto agli studi di terapia. Le evidenze nella stratificazione del rischio della sincope sono anche più sfuggenti. La sincope infatti è un epifenomeno di malattie con differenti eziologie e la sua gestione deve prendere in considerazione sia problemi di tipo diagnostico che prognostico. Per queste ragioni le evidenze sulla gestione della sincope sono considerate deboli (13).

Lo scopo del nostro studio è stato quello di contribuire alle evidenze su questo argomento. Per tale ragione sono stati raccolti e uniti tutti i database disponibili sulla stratificazione del rischio nella sincope in PS, con l'obiettivo di validare esternamente le scale di rischio esistenti. Sono stati utilizzati sei database, che includono complessivamente 3681 pazienti e 373 eventi a 10 giorni, analizzati utilizzando un approccio di meta-analisi per dati individuali di singoli pazienti.

Diverse ragioni possono spiegare la difficoltà nel derivare delle scale di rischio "hard", che possano realmente migliorare la gestione dei pazienti con sincope in PS. A causa dell'esiguo numero di eventi avversi (circa l'1% di morti e il 10% di eventi avversi nel breve termine), sarebbe necessario un enorme numero di pazienti per sviluppare delle buone scale di rischio. Inoltre, dato che la sincope non può essere considerata una malattia di per sé stessa, ma solo un epifenomeno di diverse patologie, potrebbe essere difficile trovare delle caratteristiche che aiutino ad identificare i pazienti ad alto rischio.

I risultati di questa meta-analisi di dati individuali di singoli pazienti suggeriscono che le scale per la stratificazione del rischio nei pazienti che si presentano in PS non sono migliori rispetto al giudizio clinico nell'individuare il rischio di successivi eventi avversi. In particolare, la Se del giudizio clinico è risultata più elevata rispetto alle scale di rischio, mentre la Sp è risultata variabile. Tuttavia la resa prognostica delle scale di rischio non è risultata migliore rispetto al giudizio clinico. Se le scale di rischio fossero risultate più efficaci rispetto al giudizio clinico nell'individuare i

pazienti ad alto rischio, questo avrebbe indicato una loro utilità nel ridurre il numero di ricoveri inappropriati, ma questo non è stato verificato per nessuna scala di rischio in nessuno degli studi analizzati.

Sono state pubblicate due revisioni sistematiche sulla stratificazione del rischio per i pazienti con sincope in PS (11, 12). Serrano e colleghi (11) analizzano tutti gli studi pubblicati e concludono che nell'ambito della stratificazione del rischio nella sincope vi sono evidenze deboli e molti problemi metodologici. Sebbene esistano diverse scale di rischio, solo poche sono state validate esternamente e vi è un'enorme eterogeneità tra i diversi studi. Saccilotto e colleghi (12) hanno eseguito una revisione sistematica sulla validazione della SFSR; essi concludono che tale scala può essere utile nei pazienti che rimangono senza diagnosi dopo la valutazione in PS, cioè quei pazienti che hanno un rischio di eventi avversi inferiore al 2%. Inoltre questi autori sottolineano come l'eterogeneità nelle interpretazioni elettrocardiografiche e nelle caratteristiche degli studi potrebbe avere influenzato gli scadenti risultati dei precedenti studi di validazione. Infine Saccilotto riporta come, se negli studi di validazione della SFSR fossero stati utilizzati i criteri originali adottati da Quinn e colleghi per le anomalie elettrocardiografiche (19), la sensibilità della scala sarebbe risultata più elevata. Tuttavia si segnala come tale revisione sistematica includa lo studio di derivazione della SFSR, dunque la capacità predittiva di questa scala risulta probabilmente sovrastimata.

Una caratteristica importante di questo studio è costituita dal fatto che l'approccio mediante una meta-analisi di dati individuali di singoli pazienti permette di validare esternamente tutte le scale di rischio più importanti e più utilizzate, e di ridurre l'eterogeneità tra gli studi. Infatti, l'analisi dei singoli database permette di utilizzare le stesse definizioni (13) per variabili fondamentali quali l'interpretazione dell'ECG, gli eventi e altre, riducendo così la variabilità dovuta a definizioni imprecise. Inoltre con questo approccio è possibile fare un confronto diretto tra le

scale di rischio e il giudizio clinico in ciascuno studio originale, fornendo un riferimento per valutare la performance delle scale di rischio (il giudizio clinico), piuttosto che fissare una soglia soggettiva predefinita, come ad esempio la soglia del 2% fissata nello studio di Saccilotto (12). Infine, a differenza delle precedenti revisioni sistematiche (11, 12), l'inclusione unicamente di studi prospettici, rende probabilmente più omogenei i nostri risultati e in qualche misura li rende più affidabili.

Abbiamo riscontrato una notevole eterogeneità nelle popolazioni analizzate. Ad esempio, la percentuale di anomalie elettrocardiografiche varia dal 12% ad oltre il 60%. Analogamente, l'incidenza di eventi avversi a 10 giorni varia dal 5% al 20% (vedi Tabella 1). Non abbiamo una sicura spiegazione che giustifichi queste discrepanze. Vogliamo evidenziare come le differenze nell'organizzazione del sistema sanitario nei diversi paesi e le differenze nella raccolta dei dati nei diversi studi originali potrebbero essere all'origine di questa variabilità, che tuttavia non può essere correttamente interpretata da un'analisi a posteriore dei dati. Un altro aspetto di elevata variabilità riscontrata nei diversi studi analizzati emerge dalla percentuale di ricovero, che varia dal 38% al 69%. E' da sottolineare come la percentuale di ricovero riportata in letteratura sia ancora più eterogenea, variando dal 15% a oltre l'80% (4, 20). Crediamo che queste discrepanze possano essere in parte spiegate dalla diversa organizzazione sanitaria nei diversi paesi. Ad esempio, un tempo massimo di permanenza in PS prestabilito per ciascun paziente, potrebbe indurre il medico incerto a ricoverare un maggior numero di pazienti. Inoltre, l'utilizzo e l'organizzazione delle unità di osservazione di PS sono estremamente variabili nel mondo, e potrebbero essere almeno in parte responsabili dell'eterogeneità osservata. Infatti, i pazienti che vengono trattenuti nelle unità di osservazione dopo una prima visita potrebbero essere considerati come "ricoverati" in alcuni studi, mentre pazienti simili arruolati in studi condotti in ospedali in cui non esiste l'osservazione,

potrebbero essere trattenuti in PS per diverse ore e poi dimessi. In questo caso sarebbero stati considerati nel nostro studio come “dimessi”.

Inoltre è importante sottolineare il modo in cui le scale di rischio sono state tradizionalmente concepite, cioè come un’integrazione del processo clinico decisionale. Esse non dovrebbero essere utilizzate al posto della decisione clinica, come invece sono state applicate in questo studio. Una volta che la sincope venga diagnosticata, e che le cause gravi siano state escluse, la pratica clinica può variare tra:

- a. Applicare direttamente uno score per prendere una decisione clinica
- b. Seguire “l’istinto” (o gestalt) e applicare uno score per verificare che questo concordi con l’intuito clinico
- c. Utilizzare lo score solo se il medico non è in grado di prendere una decisione sulla base del gestalt
- d. Non utilizzare del tutto lo score ed affidarsi interamente al gestalt

Dato che ogni individuo si trova in mezzo a questo spettro continuo di possibile utilizzo delle scale di rischio, questo può variare in base a molti fattori, inclusi l’esperienza, la dimestichezza nel trattare i pazienti con sincope, la presenza di protocolli o linee guida interni all’istituto in cui si opera, il carattere e le informazioni disponibili. Tutti questi fattori che abbiamo problematizzato non possono essere verificati in un processo di meta-analisi come il nostro, in particolare per il fatto che le singole scale non vengono applicate in modo prospettico.

In accordo con i risultati di questa meta-analisi, la conclusione naturale, come nella maggior parte delle meta-analisi pubblicate, potrebbe essere “sono necessari ulteriori studi”. Tuttavia, non siamo sicuri che fare ulteriori studi che abbiano lo scopo di validare delle nuove scale di rischio sia la via migliore per risolvere il problema. I medici, soprattutto i più giovani, sono spesso attratti da scorciatoie matematiche che sostituiscano le loro personali euristiche nel

prendere le decisioni cliniche. Tuttavia, in letteratura vi sono molti esempi nei quali il giudizio clinico supera gli score e le raccomandazioni delle linee guida (21,22). Alcuni autori riportano come circa il 90% dei ricoveri per sincope potrebbe essere non necessario (2). Bisogna enfatizzare come il giudizio clinico del medico da solo probabilmente non sia sufficiente a garantire una corretta gestione dei pazienti con sincope in PS. A questo proposito dovrebbero essere esaminate diverse strategie di trattamento, di cui le scale di rischio potrebbero rappresentare una parte.

Diversamente dai risultati della nostra meta-analisi di dati individuali di singoli pazienti, studi precedenti considerano come giudizio clinico la decisione che il medico che ha in carico il paziente avrebbe preso in assenza di altri fattori “non clinici” che possono influenzare la sua decisione (ad esempio fattori sociali, trauma conseguente alla sincope, eccetera) (23). Questi studi hanno mostrato che spesso i medici identificano i pazienti a basso rischio, ma poi non si fidano della propria decisione. In questo contesto l’utilizzo concomitante delle scale di rischio potrebbe aiutare il medico di PS nella decisione di dimettere i pazienti a basso rischio. Inoltre questo supporto potrebbe aiutare a ridurre la percentuale di ricoveri, senza aumentare il rischio per il paziente (24).

In merito alla percentuale di ricovero, per confrontare meglio l’efficacia delle scale di rischio con il giudizio clinico, abbiamo calcolato la resa prognostica delle diverse scale di rischio. Mentre non abbiamo riscontrato significative differenze tra le scale di rischio ed il giudizio clinico in termini di resa prognostica (definita come numero di pazienti da ricoverare per identificare un evento avverso), abbiamo riscontrato un’enorme variabilità di resa tra i diversi studi (numero di pazienti da ricoverare variabile tra 3 e 12). D’altra parte è difficile confrontare questi numeri con l’efficacia prognostica rilevata per altre patologie, essendo difficile reperire o derivare analoghi dati dalla letteratura.

Se in futuro verranno fatti ulteriori studi di derivazione di scale di rischio, riteniamo che dovrebbero essere rispettati almeno due criteri: innanzitutto il calcolo a priori della dimensione del campione in base al numero di eventi attesi; in secondo luogo la standardizzazione nella definizione degli outcomes e delle variabili considerati (13), in modo tale da permettere un successivo confronto dei dati tra i diversi studi.

Ulteriori analisi dei database potrebbero aiutare a capire se possa essere utile proseguire le ricerche di nuovi strumenti clinici per la stratificazione del rischio. Tuttavia potrebbe essere utile esplorare ulteriori aree di ricerca, come le reti neurali, l'uso dei biomarcatori o l'efficacia delle diverse strategie di trattamento in PS dei pazienti con sincope, come le sincope units.

Limitazioni dello studio

La validazione esterna delle scale è stata fatta su dati raccolti in precedenza per altri scopi, il che comporta le note limitazioni di questo approccio (25).

Per quanto riguarda i risultati della SFSR, è opportuno sottolineare che la definizione originale di anomalie elettrocardiografiche prendeva in considerazione qualunque anomalia, sia durante l'osservazione che prima dell'arrivo in PS (19). Nella nostra analisi non è stato possibile usare questa definizione originale retrospettivamente. Questa differenza nella definizione di anomalie elettrocardiografiche utilizzata potrebbe essere in parte responsabile della bassa sensibilità che emerge dalla nostra meta-analisi rispetto ai risultati degli studi originali di derivazione e validazione (6, 24). Tuttavia, essendo consapevoli di questa limitazione, abbiamo fatto un'analisi di sensibilità considerando tutti gli eventi occorsi durante la permanenza in PS come positivi per la SFSR. Abbiamo considerato ogni paziente che abbia presentato un evento durante la permanenza in PS come se avesse un'anomalia elettrocardiografica secondo la definizione della SFSR. Questo approccio migliora lievemente la sensibilità della SFSR, che tuttavia resta più bassa del giudizio clinico.

Tuttavia, il fatto di considerare come anomalie elettrocardiografiche qualunque alterazione insorta durante il monitoraggio, senza adottare dei criteri più solidi per le indicazioni al monitoraggio ECG, come effetto secondario può portare ad una minor riproducibilità (validità esterna) del dato. La potenziale mancanza di riproducibilità nelle anomalie elettrocardiografiche potrebbe spiegare le differenze nell'accuratezza della SFSR riscontrata nei diversi studi pubblicati (4, 5, 18, 26).

In alcuni paesi i pazienti con sincope sono spesso monitorati in PS, mentre in altri paesi il monitoraggio è inusuale. Questa differenza è un punto di debolezza di questa meta-analisi, ma

può anche essere considerata un punto di debolezza della SFSR, in particolare nella sua validazione esterna e conseguentemente nella possibilità di generalizzare i suoi risultati.

Nei diversi studi originali analizzati in questa meta-analisi vi era eterogeneità nelle definizioni degli outcome e delle variabili. Per ridurre tale eterogeneità, sono state utilizzate le definizioni riportate nel *Consortium to Standardize ED Syncope Risk Stratification Reporting* (13). Questo ha permesso un confronto diretto delle diverse scale con il giudizio clinico in ogni singolo studio, riducendo così l'effetto di tale fonte di eterogeneità. Tuttavia queste definizioni sono state utilizzate a posteriori, e questo potrebbe aver ridotto l'eterogeneità per alcune variabili (ad esempio gli eventi avversi), ma non per altri (ad esempio l'interpretazione dell'ECG).

In questa meta-analisi la performance prognostica del giudizio clinico potrebbe essere stata sovrastimata perché i medici che hanno partecipato agli studi originali potrebbero essere stati degli "esperti nella gestione della sincope". Non possiamo escludere completamente tale possibilità, anche se è utile sottolineare che la maggior parte dei medici coinvolti non erano ricercatori, ma semplicemente i medici di guardia in PS.

Per alcuni degli studi analizzati il follow-up era completato solo a 2 settimane e i dati a 30 giorni potrebbero essere meno affidabili, a causa del numero di pazienti persi al follow-up (16, 18). Tuttavia i nostri risultati non variano ai diversi intervalli di tempo considerati, e tale risultato riduce la potenziale influenza di questo fattore.

Infine, in base alla disponibilità dei dati, solo tre scale di rischio sono state validate: OESIL, SFSR ed EGSYS score. Tuttavia la scala di ROSE per essere applicata necessita del dosaggio del biomarcatore peptide natriuretico atriale (BNP), dato che non era disponibile in nessuno degli altri studi. Inoltre la Boston Syncope Rule richiede la raccolta di una grande quantità di dati, molti dei quali non erano disponibili nei nostri database di validazione. E' da sottolineare comunque come

tali score, proprio a causa dei parametri e dei dati che prendono in considerazione, sono più difficili da applicare anche nella pratica clinica quotidiana.

Conclusione

Per concludere, le scale per la stratificazione del rischio nella sincope non sono migliori né più efficaci del giudizio clinico nel predire gli eventi avversi nel breve termine. Finché non vi saranno migliori evidenze in proposito, i medici di PS non sono tenuti ad applicare rigidamente le scale di rischio nella loro pratica clinica.

Figura 1: Flow chart dell'inclusione degli studi

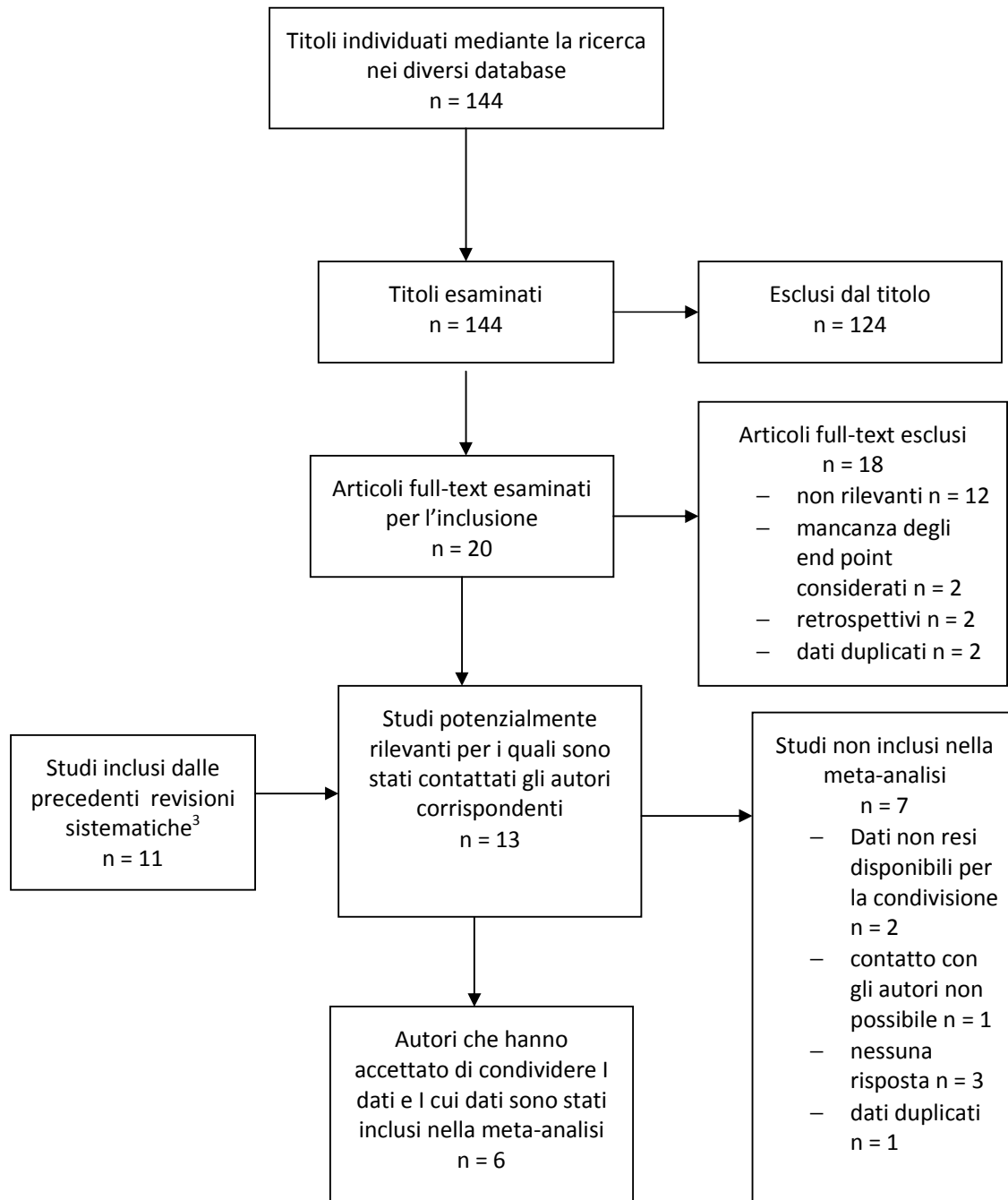
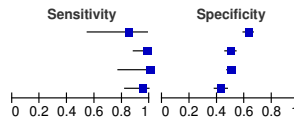


Figura 2: Sensibilità e specificità di giudizio clinico e scale di rischio per eventi avversi in PS, a 10 e 30 giorni

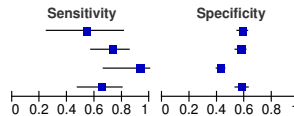
Clinical Judgement Serious Outcomes ED

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Costantino 2008	11	254	2	428	0.85 [0.55, 0.98]	0.63 [0.59, 0.66]
Quinn 2004	43	321	1	319	0.98 [0.88, 1.00]	0.50 [0.46, 0.54]
Reed 2010	14	524	0	529	1.00 [0.77, 1.00]	0.50 [0.47, 0.53]
Sun 2007	35	251	2	189	0.95 [0.82, 0.99]	0.43 [0.38, 0.48]



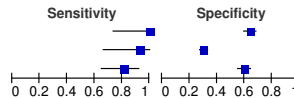
OESIL Serious Outcomes ED

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Costantino 2008	7	284	6	398	0.54 [0.25, 0.81]	0.58 [0.55, 0.62]
Quinn 2004	32	274	12	366	0.73 [0.57, 0.85]	0.57 [0.53, 0.61]
Reed 2010	13	604	1	449	0.93 [0.66, 1.00]	0.43 [0.40, 0.46]
Sun 2007	24	185	13	255	0.65 [0.47, 0.80]	0.58 [0.53, 0.63]



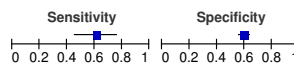
SFSR Serious Outcomes ED

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Costantino 2008	12	180	0	319	1.00 [0.74, 1.00]	0.64 [0.60, 0.68]
Reed 2010	13	734	1	319	0.93 [0.66, 1.00]	0.30 [0.28, 0.33]
Sun 2007	30	177	7	263	0.81 [0.65, 0.92]	0.60 [0.55, 0.64]



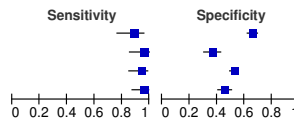
EGSYS Serious Outcome ED

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Quinn 2004	27	258	17	382	0.61 [0.45, 0.76]	0.60 [0.56, 0.64]



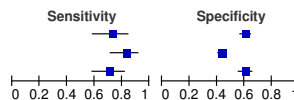
Clinical Judgement Serious Outcomes 30 days

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Costantino 2008	45	220	6	424	0.88 [0.76, 0.96]	0.66 [0.62, 0.69]
Grossman 2007	44	157	2	90	0.96 [0.85, 0.99]	0.36 [0.30, 0.43]
Reed 2010	60	478	4	525	0.94 [0.85, 0.98]	0.52 [0.49, 0.55]
Sun 2007	62	224	3	188	0.95 [0.87, 0.99]	0.46 [0.41, 0.51]



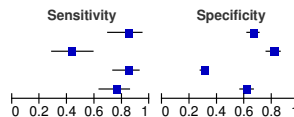
OESIL Serious Outcomes 30 days

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Costantino 2008	37	254	14	390	0.73 [0.58, 0.84]	0.61 [0.57, 0.64]
Reed 2010	53	564	11	439	0.83 [0.71, 0.91]	0.44 [0.41, 0.47]
Sun 2007	46	163	19	249	0.71 [0.58, 0.81]	0.60 [0.56, 0.65]



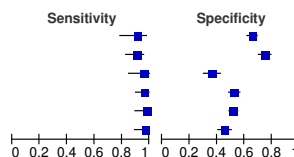
SFSR Serious Outcomes 30 days

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Costantino 2008	33	159	6	313	0.85 [0.69, 0.94]	0.66 [0.62, 0.71]
Grossman 2007	20	47	26	200	0.43 [0.29, 0.59]	0.81 [0.76, 0.86]
Reed 2010	54	693	10	310	0.84 [0.73, 0.92]	0.31 [0.28, 0.34]
Sun 2007	49	158	16	254	0.75 [0.63, 0.85]	0.62 [0.57, 0.66]



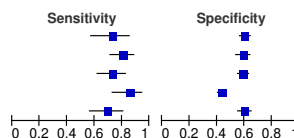
Clinical Judgement Serious Outcomes 10 days

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Costantino 2008	40	225	4	426	0.91 [0.78, 0.97]	0.65 [0.62, 0.69]
Del Rosso 2008	84	94	9	278	0.90 [0.82, 0.95]	0.75 [0.70, 0.79]
Grossman 2007	42	159	2	90	0.95 [0.85, 0.99]	0.36 [0.30, 0.42]
Quinn 2004	78	286	3	317	0.96 [0.90, 0.99]	0.53 [0.48, 0.57]
Reed 2010	48	490	1	528	0.98 [0.89, 1.00]	0.52 [0.49, 0.55]
Sun 2007	60	226	2	189	0.97 [0.89, 1.00]	0.46 [0.41, 0.50]



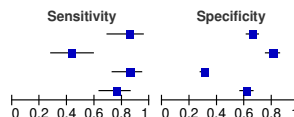
OESIL Serious Outcomes 10 days

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Costantino 2008	32	259	12	392	0.73 [0.57, 0.85]	0.60 [0.56, 0.64]
Del Rosso 2008	75	153	18	219	0.81 [0.71, 0.88]	0.59 [0.54, 0.64]
Quinn 2004	59	247	22	356	0.73 [0.62, 0.82]	0.59 [0.55, 0.63]
Reed 2010	42	575	7	443	0.86 [0.73, 0.94]	0.44 [0.40, 0.47]
Sun 2007	43	166	19	249	0.69 [0.56, 0.80]	0.60 [0.55, 0.65]



SFSR Serious Outcomes 10 days

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Costantino 2008	29	163	5	314	0.85 [0.69, 0.95]	0.66 [0.61, 0.70]
Grossman 2007	19	48	25	201	0.43 [0.28, 0.59]	0.81 [0.75, 0.85]
Reed 2010	42	705	7	313	0.86 [0.73, 0.94]	0.31 [0.28, 0.34]
Sun 2007	47	160	15	255	0.76 [0.63, 0.86]	0.61 [0.57, 0.66]



EGSYS Serious Outcome 10 days

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Quinn 2004	51	234	30	369	0.63 [0.52, 0.73]	0.61 [0.57, 0.65]

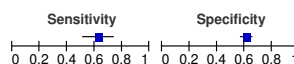
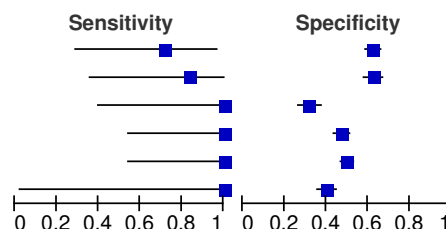


Figura 3: Sensibilità e specificità di giudizio clinico e scale di rischio per la mortalità a 10 e 30 giorni

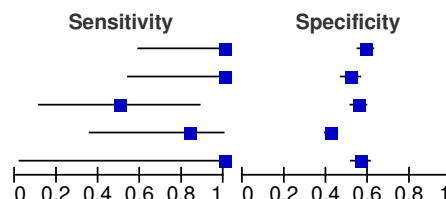
Clinical Judgement Death 10 days

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Costantino 2008	5	260	2	428	0.71 [0.29, 0.96]	0.62 [0.58, 0.66]
Del Rosso 2008	5	173	1	286	0.83 [0.36, 1.00]	0.62 [0.58, 0.67]
Grossman 2007	4	197	0	92	1.00 [0.40, 1.00]	0.32 [0.27, 0.38]
Quinn 2004	6	358	0	320	1.00 [0.54, 1.00]	0.47 [0.43, 0.51]
Reed 2010	6	532	0	529	1.00 [0.54, 1.00]	0.50 [0.47, 0.53]
Sun 2007	1	285	0	191	1.00 [0.03, 1.00]	0.40 [0.36, 0.45]



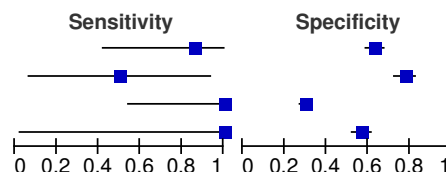
OESIL Death 10 days

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Costantino 2008	7	284	0	404	1.00 [0.59, 1.00]	0.59 [0.55, 0.62]
Del Rosso 2008	6	222	0	237	1.00 [0.54, 1.00]	0.52 [0.47, 0.56]
Quinn 2004	3	303	3	375	0.50 [0.12, 0.88]	0.55 [0.51, 0.59]
Reed 2010	5	612	1	449	0.83 [0.36, 1.00]	0.42 [0.39, 0.45]
Sun 2007	1	208	0	268	1.00 [0.03, 1.00]	0.56 [0.52, 0.61]



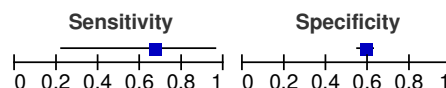
SFSR Death 10 days

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Costantino 2008	6	186	1	318	0.86 [0.42, 1.00]	0.63 [0.59, 0.67]
Grossman 2007	2	65	2	224	0.50 [0.07, 0.93]	0.78 [0.72, 0.82]
Reed 2010	6	741	0	320	1.00 [0.54, 1.00]	0.30 [0.27, 0.33]
Sun 2007	1	206	0	270	1.00 [0.03, 1.00]	0.57 [0.52, 0.61]



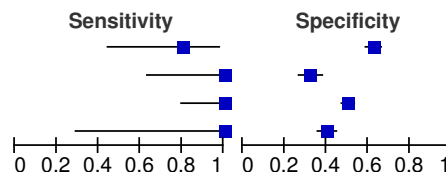
EGSYS death 10 days

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Quinn 2004	4	281	2	397	0.67 [0.22, 0.96]	0.59 [0.55, 0.62]



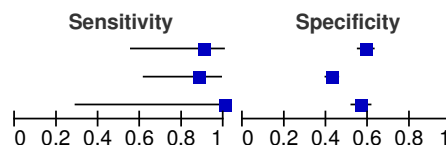
Clinical Judgement Death 30 days

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Costantino 2008	8	257	2	428	0.80 [0.44, 0.97]	0.62 [0.59, 0.66]
Grossman 2007	8	193	0	92	1.00 [0.63, 1.00]	0.32 [0.27, 0.38]
Reed 2010	16	522	0	529	1.00 [0.79, 1.00]	0.50 [0.47, 0.53]
Sun 2007	3	283	0	191	1.00 [0.29, 1.00]	0.40 [0.36, 0.45]



OESIL Death 30 days

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Costantino 2008	9	282	1	403	0.90 [0.55, 1.00]	0.59 [0.55, 0.63]
Reed 2010	14	603	2	448	0.88 [0.62, 0.98]	0.43 [0.40, 0.46]
Sun 2007	3	206	0	268	1.00 [0.29, 1.00]	0.57 [0.52, 0.61]



SFSR Death 30 days

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Costantino 2008	7	185	1	318	0.88 [0.47, 1.00]	0.63 [0.59, 0.67]
Grossman 2007	4	63	4	222	0.50 [0.16, 0.84]	0.78 [0.73, 0.83]
Reed 2010	15	732	1	319	0.94 [0.70, 1.00]	0.30 [0.28, 0.33]
Sun 2007	3	204	0	270	1.00 [0.29, 1.00]	0.57 [0.52, 0.61]

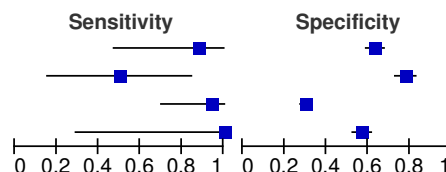


Figura 4: Curve ROC delle scale di rischio ai diversi intervalli di tempo

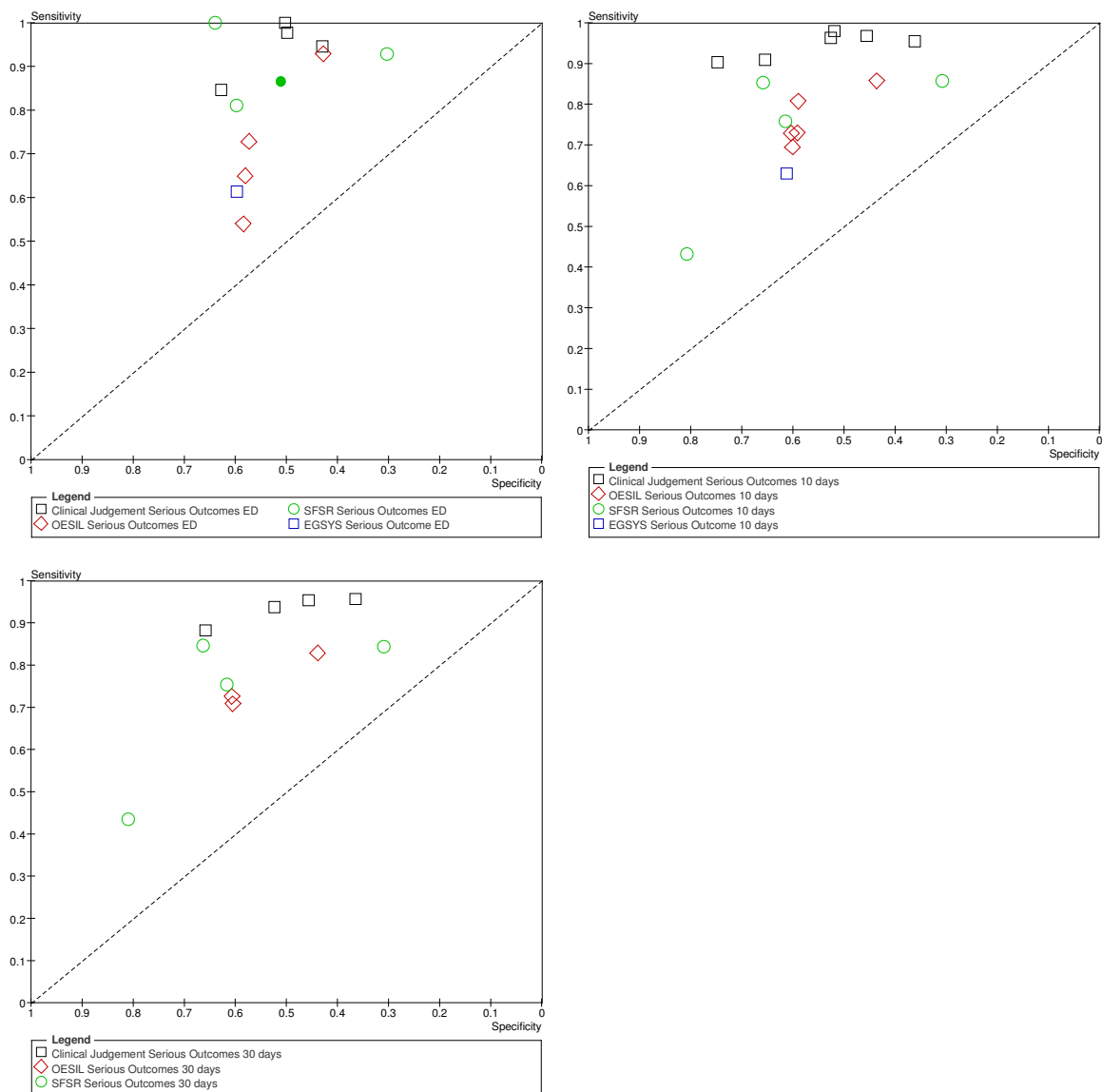


Figura 5: Curva ROC del giudizio clinico rispetto alla percentuale di ricovero dei vari database

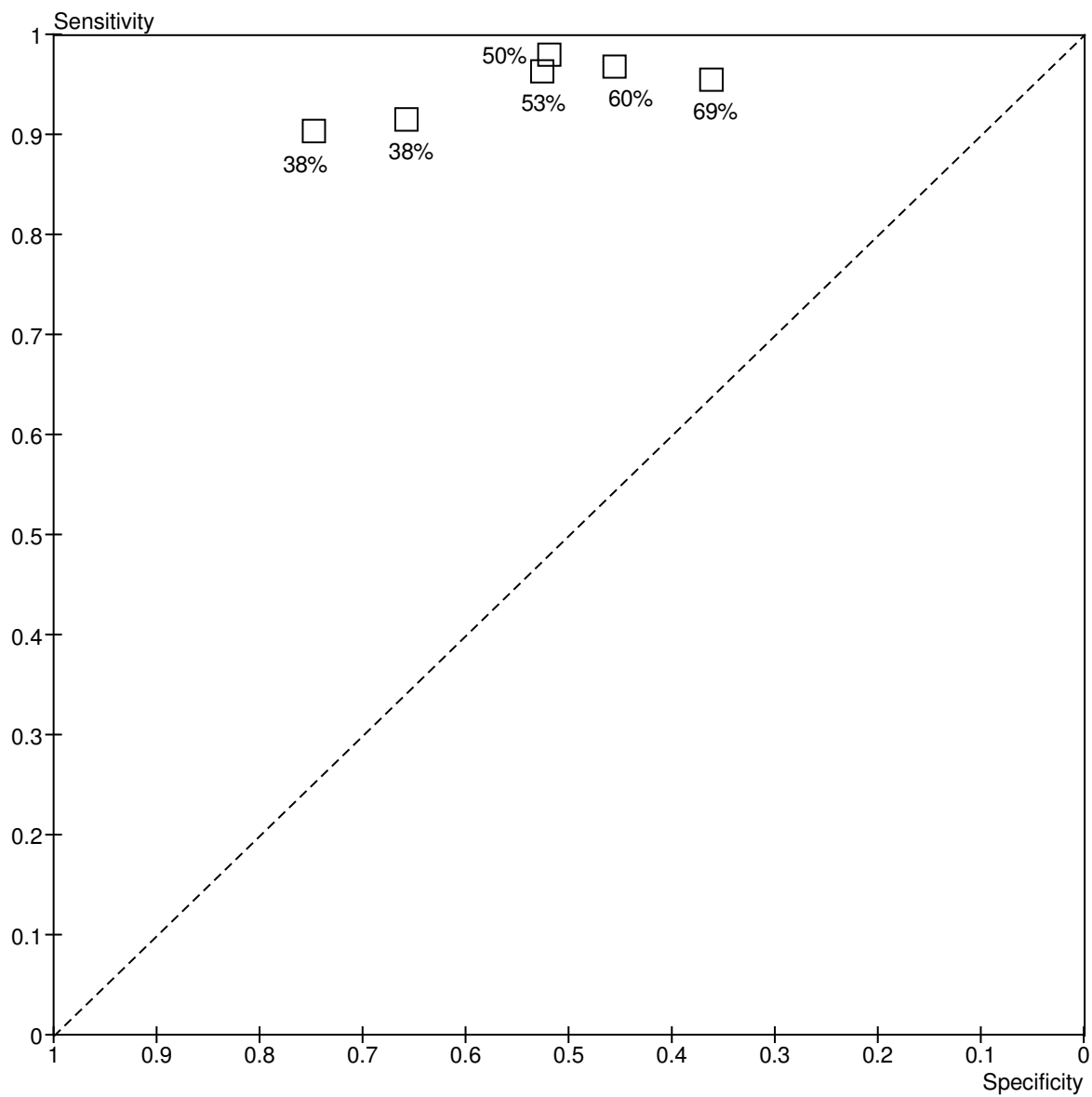


Figura 6: Resa prognostica di giudizio clinico e scale di rischio

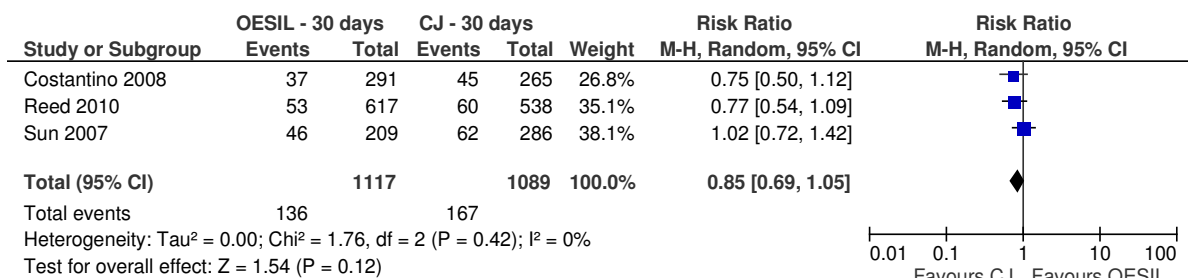
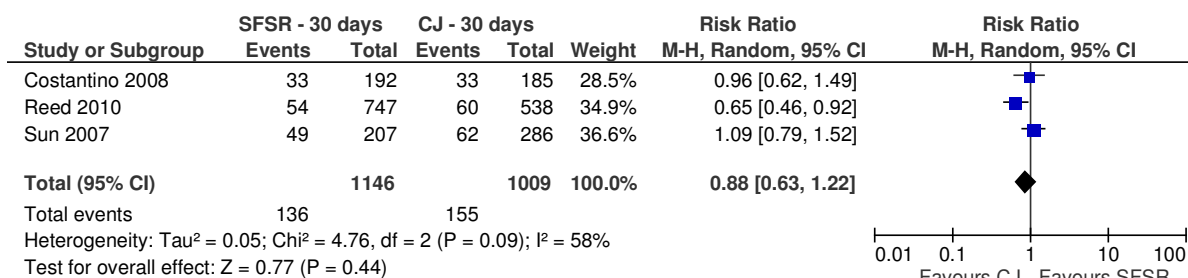
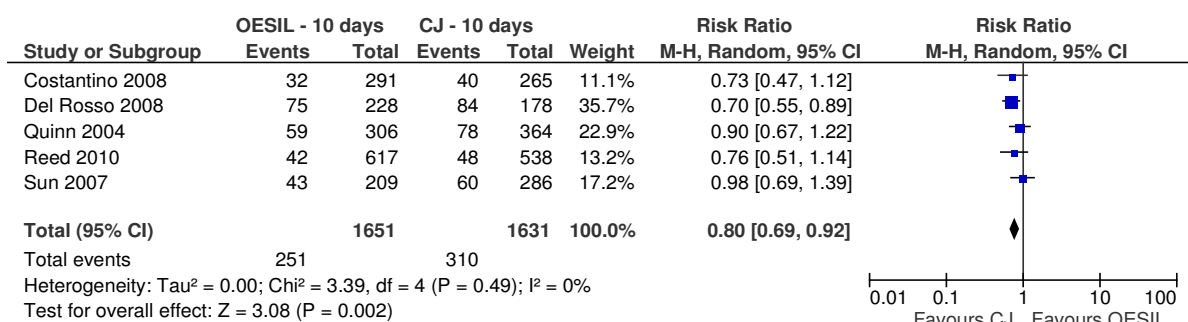
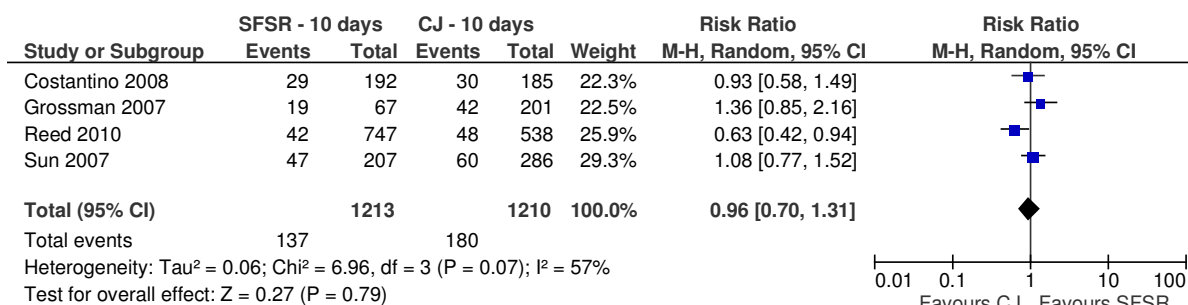


Tabella 1: Caratteristiche degli studi

Studio	Paese	n di pazienti	Maschi n(%)	Età mediana (IQR)	Età≥65aa n(%)	Ricovero n(%)	ECG anomalo n(%)	Storia di of CVD n(%)	Assenza di sintomi n(%)	SFSR n(%)	OESIL n(%)	Outcome avversi in PS n(%)	Outcome avversi a 10 giorni n(%)	Outcome avversi a 30 giorni n(%)	Morte a 10 giorni n(%)	Morte a 30 giorni n(%)
Grossman 2007	USA	293	123 (42.0)	63 (43-80)	140 (47.8)	201 (68.6)	34 (11.6)	-	-	67 (22.9)	-	-	44 (15.0)	46 (15.7)	4 (1.4)	8 (2.7)
Ungar 2010	Italy	465	253 (54.4)	70 (45-81)	263 (56.6)	178 (38.3)	178 (38.3)	166 (35.7)	122 (26.2)	-	228 (49.0)	-	93 (20.0)	-	6 (1.3)	-
Reed 2010	UK	1067	480 (45.0)	68 (47-80)	585 (54.8)	538 (50.4)	665 (62.3)	284 (26.6)	410 (38.4)	747 (70)	617 (57.8)	14 (1.3)	49 (4.6)	64 (6.0)	6 (0.6)	16 (1.5)
Quinn 2004	USA	684	281 (41.1)	70 (42-81)	390 (57)	364 (53.2)	222 (32.5)	115 (16.8)	260 (38)	-	306 (44.7)	44 (6.4)	81 (11.8)	-	6 (0.9)	-
Costantino 2008	Italy	695	306 (44.0)	64 (41-78)	344 (49.5)	265 (38.1)	202 (29.1)	227 (32.7)	195 (28.1)	192 (37.6)	291 (41.9)	13 (1.9)	44 (6.3)	51 (7.3)	7 (1.0)	10 (1.4)
Sun 2007	USA	477	210 (44.0)	57 (34-78)	199 (41.7)	286 (60.0)	170 (35.6)	169 (35.4)	141 (29.6)	207 (43.4)	209 (43.8)	37 (7.8)	62 (13)	65 (13.6)	1 (0.2)	3 (0.6)

Legenda: OESIL, Osservatorio Epidemiologico Sulla Sincope del Lazio; SFSR, San Francisco Syncope Rule; EGSYS, Evaluation of Guidelines on Syncope Study; CVD: malattia cardiovascolare

Tabella 2: Valutazione della qualità degli studi

	Partecipazione allo studio	Study attrition	Misura dei fattori prognostici	Misura degli outcome	Misura dei confondenti
Grossman 2007	+/-	-	+	+	+
Ungar 2010	+	+	+	+	+
Reed 2010	+	+	+	+	+
Quinn 2004	+	+	+	+	+
Costantino 2008	+	+	+	+	+
Sun 2007	+	+	+	+	+

Tabella 3: Meta-analisi dell'accuratezza diagnostica del giudizio clinico e delle scale di rischio OESIL, SFSR and EGSYS nel predire gli eventi avversi in PS, a 10 e 30 giorni dall'episodio sincopale

	Outcome avversi in PS						Outcome avversi a 10 giorni						Outcome avversi a 30 giorni					
	N° Studi (N° pts)	Sens (95% IC)	Spec (95% IC)	LR+ (95% IC)	LR- (95% IC)	DOR (95% IC)	N° Studi (N° pts)	Sens (95% IC)	Spec (95% IC)	LR+ (95% IC)	LR- (95% IC)	DOR (95% IC)	N° Studi (N° pts)	Sens (95% IC)	Spec (95% IC)	LR+ (95% IC)	LR- (95% IC)	DOR (95% IC)
Giudizio clinico	4 (2923)	95 (87-98)	52 (45-59)	1.97 (1.73-2.23)	0.10 (0.04-0.25)	20.1 (7.9-53.6)	6 (3681)	95 (91-97)	55 (44-65)	2.11 (1.70-2.62)	0.09 (0.05-0.15)	24.2 (14.4-40.8)	4 (2532)	94 (88-97)	50 (40-61)	1.89 (1.56-2.29)	0.12 (0.07-0.21)	15.5 (8.7-27.3)
OESIL	4 (2923)	75 (55-88)	54 (47-61)	1.63 (1.41-1.89)	0.46 (0.26-0.83)	3.5 (1.7-7.1)	5 (3388)	78 (69-85)	56 (49-63)	1.76 (1.51-2.06)	0.39 (0.28-0.55)	4.5 (2.9-7.0)	3 (2239)	76 (66-83)	55 (46-64)	1.68 (1.44-1.95)	0.44 (0.33-0.59)	3.8 (2.7-5.4)
SFSR *	3 (2055)	88 (76-95)	51 (34-68)	1.80 (1.27-2.54)	0.24 (0.12-0.48)	7.6 (3.0-19.1)	4 (2348)	76 (64-85)	53 (35-70)	1.61 (1.14-2.26)	0.45 (0.30-0.69)	3.5 (1.8-7.0)	4 (2348)	74 (56-86)	61 (41-78)	1.89 (1.33-2.68)	0.43 (0.30-0.63)	4.4 (2.7-7.2)
EGSYS	1 (684)	61 (47-76)	60 (56-63)	1.52 (1.18-1.96)	0.65 (0.44-0.94)	2.4 (1.9-2.9)	1 (684)	63 (52-74)	61 (57-65)	1.62 (1.34-1.97)	0.61 (0.45-0.81)	2.7 (2.4-3.0)	-	-	-	-	-	-

Legenda: OESIL, Osservatorio Epidemiologico Sulla Sincopa del Lazio; SFSR, San Francisco Syncope Rule; EGSYS, Evaluation of Guidelines on Syncope Study; pts, pazienti; Sens, Sensibilità; Spec, Specificità; LR, Likelihood Ratio; DOR, Diagnostic Odds Ratio; IC, Intervallo di Confidenza.

* Per la validazione esterna della SFSR, lo studio STePS ha contribuito con 511 pazienti su 695.

Bibliografia

1. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2631-71.
2. Sheldon RS, Morillo CA, Krahn AD, O'Neill B, Thiruganasambandamoorthy V, Parkash R, et al. Standardized approaches to the investigation of syncope: Canadian Cardiovascular Society position paper. *Can J Cardiol* 2011;27:246-53.
3. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Reed MJ, Gabayan GZ, Suzuki M, Costantino G, et al. Incidence, etiology and predictors of adverse outcomes in 43,315 patients presenting to the Emergency Department with syncope: An international meta-analysis. *Int J Cardiol* 2011.
4. Birnbaum A, Esses D, Bijur P, Wollowitz A, Gallagher EJ. Failure to validate the San Francisco Syncope Rule in an independent emergency department population. *Ann Emerg Med* 2008;52:151-9.
5. Thiruganasambandamoorthy V, Hess EP, Alreesi A, Perry JJ, Wells GA, Stiell IG. External validation of the San Francisco Syncope Rule in the Canadian setting. *Ann Emerg Med* 2010;55:464-72.
6. Quinn JV, Stiell IG, McDermott DA, Sellers KL, Kohn MA, Wells GA. Derivation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with short-term serious outcomes. *Ann Emerg Med* 2004;43:224-32.
7. Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, Guido V, Imperoli G, Santini M. Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. *Eur Heart J* 2003;24:811-9.
8. Reed MJ, Newby DE, Coull AJ, Prescott RJ, Jacques KG, Gray AJ. The ROSE (risk stratification of syncope in the emergency department) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:713-21.

9. Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, De Santo T, et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart* 2008;94:1620-6.
10. Grossman SA, Fischer C, Lipsitz LA, Mottley L, Sands K, Thompson S, et al. Predicting adverse outcomes in syncope. *J Emerg Med* 2007;33:233-9.
11. Serrano LA, Hess EP, Bellolio MF, Murad MH, Montori VM, Erwin PJ, et al. Accuracy and quality of clinical decision rules for syncope in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2010;56:362-73.
12. Saccilotto RT, Nickel CH, Bucher HC, Steyerberg EW, Bingisser R, Koller MT. San Francisco Syncope Rule to predict short-term serious outcomes: a systematic review. *CMAJ* 2011;183:E1116-E1126.
13. Sun BC, Thiruganasambandamoorthy V, Cruz JD. Standardized reporting guidelines for emergency department syncope risk-stratification research. *Acad Emerg Med* 2012;19:694-702.
14. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006;144:427-37.
15. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005;58(10):982-90.
16. Costantino G, Perego F, Dipaola F, Borella M, Galli A, Cantoni G, et al. Short- and long-term prognosis of syncope, risk factors, and role of hospital admission: results from the STePS (Short-Term Prognosis of Syncope) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:276-83.
17. Ungar A, Del Rosso A, Giada F, Bartoletti A, Furlan R, Quartieri F, et al. Early and late outcome of treated patients referred for syncope to emergency department: the EGSYS 2 follow-up study. *Eur Heart J* 2010;31:2021-6.
18. Sun BC, Mangione CM, Merchant G, Weiss T, Shlamovitz GZ, Zargaraff G, et al. External validation of the San Francisco Syncope Rule. *Ann Emerg Med* 2007;49:420-7, 427.

19. Quinn J, McDermott D. ECG criteria of the San Francisco Syncope Rule. *Ann Emerg Med* 2011;57:72-3.
20. Thiruganasambandamoorthy V, Hess EP, Turko E, Perry JJ, Wells GA, Stiell IG. Outcomes in Canadian Emergency Department Syncope Patients - Are We Doing a Good Job? *J Emerg Med* 2012.
21. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:448-60.
22. Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:181-9.
23. Quinn JV, Stiell IG, McDermott DA, Kohn MA, Wells GA. The San Francisco Syncope Rule vs physician judgment and decision making. *Am J Emerg Med* 2005;23:782-6.
24. Quinn J, McDermott D, Stiell I, Kohn M, Wells G. Prospective validation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with serious outcomes. *Ann Emerg Med* 2006;47:448-54.
25. Stewart LA, Tierney JF, Clarke M. Reviews of Individual Patient Data, in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series* (eds J. P. Higgins and S. Green), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK 2008
26. Dipaola F, Costantino G, Perego F, Borella M, Galli A, Cantoni G, et al. San Francisco Syncope Rule, Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio risk score, and clinical judgment in the assessment of short-term outcome of syncope. *Am J Emerg Med* 2010;28:432-9.

Appendice

Strategia di ricerca su MEDLINE

Strategia di ricerca dal Novembre 2009 fino al 1 febbraio 2012
Medline

- 1 Syncope
- 2 (faint\$ or presyncop* or unconscious* or “drop attack”)
- 3 1 or 2
- 4 emergency service, hospital or emergency medical services or triage
- 5 emergen\$ and (center\$ or centre\$ or unit\$ or room\$ or department\$ or service or physician\$ or medicine or care or ward\$)
- 6 3 and (4 or 5)
- 7 limit 6 to Clinical Prediction Guides/Broad[filter] AND (#8) AND ("2009/11/01"[PDAT] : "2012/02/01"[PDAT])

Strategia di ricerca su Embase

- 1 'syncope'/exp OR syncope AND [2009-2012]/py
- 2 'emergency'/exp AND service, AND 'hospital'/exp OR 'emergency'/exp AND medical AND services OR 'triage'/exp AND [2009-2012]/py
- 3 1 AND 2